

Analiza stosowania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów ortopedycznych

Aleksandra Ziemiańska¹, Barbara Wiśniowska²

¹ Krakowskie Centrum Rehabilitacji i Ortopedii, Apteka szpitalna

² Zakład Farmacji Społecznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Aleksandra Ziemiańska, Krakowskie Centrum Rehabilitacji i Ortopedii, Apteka szpitalna, al. Modrzewiowa 22, 30–224 Kraków, e-mail: a.ziemianska15@gmail.com

Analysis of anticoagulants utilization patterns in orthopedic patients

The aim of the study was to analyze the patterns of use of anticoagulants, administered to patients in the orthopedic ward of the hospital in Krakow in 2012–2018 and the cost of individual medicines from the hospital's budget perspective.

Data for analysis were retrieved from the hospital pharmacy electronic registers. Patients were grouped by sex, age and type of surgery they underwent (i.e. hip endoplasty, knee arthroplasty and others, e.g. knee arthroscopy).

Women aged around 65 years constituted the largest patient subgroup. Prophylaxis with use of low molecular weight heparins was most common. Enoxaparin was administered to the highest number of patients and dalteparin and nardoparin were less commonly used. Oral drugs were used in less than 1.5% of patients. The average cost of single dose of the most commonly used drug (enoxaparin) is slightly higher than for other heparins, but the average time of in-patient therapy is half as long. Enoxaparin therapy therefore seems the most beneficial from the point of view of the hospital budget.

Keywords: anticoagulant prophylaxis, orthopedic, small molecular weight heparins.

© Farm Pol, 2019, 75 (5): 242–246

Wstęp

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻCHZZ) stanowi ważny problem zdrowotny. W populacji generalnej w Polsce rocznie stwierdza się około 50–80 tys. nowych przypadków ŻCHZZ [1, 2]. ŻCHZZ jest schorzeniem, na które składa się zakrzepica żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej, jedną z jego najpoważniejszych komplikacji jest przemieszczenie się skrzepiny wraz z krwią z żył głębokich do serca i następnie z prawej komory do tętnicy płucnej lub jej rozgałęzień i ich zatorzenie, co grozi ostrą niewydolnością krążenia i nagłym

zgonem [3]. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wzrasta wraz z wiekiem. Ponadto, indywidualne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych modyfikowane jest m.in. obciążeniem rodzinnym, otyłością, obecnością żylaków, choroby nowotworowej. Dodatkowo na ryzyko ŻCHZZ wpływają także czynniki behawioralne i środowiskowe, takie jak: palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej, a także długie podróże czy pobyt w warunkach szpitalnych [4, 5]. Jednym z istotnych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej są zabiegi chirurgiczne, w tym ortopedyczne [6].

Według badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych ponad połowa przypadków ŻCHZZ jest bezpośrednio związana z niedawną hospitalizacją lub przebytym zabiegiem operacyjnym [7, 8]. Za czynniki wysokiego ryzyka uważane są zabiegi endoprotezowania stawu biodrowego lub kolannowego czy złamanie bliższego końca kości udowej. Z kolei artroskopia kolana czy też unieruchomienie powyżej 3 dni to czynniki niskiego ryzyka [3]. Według danych statystycznych częstość incydentów choroby zakrzepowo-zatorowej bez profilaktyki zakrzepowej podczas zabiegu endoprotezowania biodra wynosi 40–60%, a podczas zabiegów endoprotezowania kolana 85%. Zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej redukuje to ryzyko do 1–10% [9]. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego [6] w endoprotezie biodra lub kolana stosuje się:

- drobnocząsteczkowe pochodne heparyny (LMWH, ang. *Low Molecular Weight Heparins*), których mechanizm działania polega na łączeniu się z antytrombiną, która inaktywuje czynnik Xa i w mniejszym stopniu trombinę. Zalecane jest stosowanie w rekomendowanych

przez producenta dawkach w następującym schemacie: pierwsza dawka 12 h przed zabiegiem, kolejne dawki co 24 godziny po zabiegu; w przypadku konieczności wprowadzenia profilaktyki już po zabiegu, jedyną możliwością spośród heparyn drobnocząsteczkowych jest dalteparyna w schemacie 2500 j.m. 4–8 h po zabiegu i od następnego dnia 5000 j.m. raz dziennie;

- apiksaban, będący bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, w dawce 2,5 mg co 12 h, pierwsza dawka 12–24 h po zabiegu;
- dabigatran, zaliczany do bezpośrednich inhibitorów trombiny, w dawce doustnej 220 mg co 24 h, pierwsza dawka 110 mg 1–4 h po zabiegu;
- fondaparynuks, którego mechanizm działania polega na hamowaniu czynnika Xa za pośrednictwem antytrombiny, w dawce rekomendowanej przez producenta, pierwsza dawka 6–8 h po zabiegu;
- rywaroksaban, bezpośredni inhibitor czynnika Xa, w dawce 10 mg co 24 h, pierwsza dawka 6–10 h po zabiegu.

W przypadku artroskopii kolana u pacjentów z niskim lub średnim ryzykiem nie zaleca się profilaktyki. Wyjątek stanowią pacjenci z grupy wysokiego ryzyka ŻCHZZ, czyli z współistniejącymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, u których zaleca się w profilaktyce drobnocząsteczkowe pochodne heparyny w dawkach rekomendowanych przez producenta, pierwsza dawka 12–24 h po zabiegu i kontynuacja co 24 h przez 8–10 dni po zabiegu. W przypadku przeciwwskazań do stosowania LMWH zaleca się stosowanie mechanicznych metod profilaktyki [6].

W szpitalu, w którym przeprowadzono analizę obowiązuje receptariusz szpitalny. Z grupy leków przeciwzakrzepowych zostały w nim uwzględnione heparyny drobnocząsteczkowe, antagoniści witaminy K oraz, z nowszych leków, rywaroksaban i dabigatran. Profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana przez 35 dni po zabiegu. Pacjent opuszczający szpital dostaje ściśle wytyczne odnośnie dalszego postępowania dotyczącymi między innymi farmakoterapii przeciwzakrzepowej.

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wielkości i struktury zużycia leków przeciwzakrzepowych na oddziale ortopedycznym Krakowskiego Centrum Rehabilitacji i Ortopedii, na podstawie danych dotyczących dystrybucji leków przez aptekę szpitalną. Wyniki analizy mogą wspomóc planowanie polityki lekowej szpitala, zarządzanie zamówieniami w aptecze oraz oszacować koszty profilaktyki przeciwzakrzepowej z perspektywy szpitala.

Materiały i metody

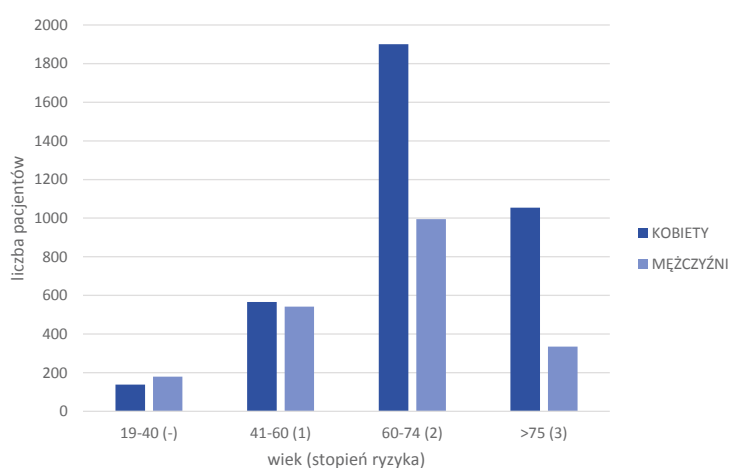
Retrospektywna ocena stosowania leków przeciwzakrzepowych została przeprowadzona w Krakowskim Centrum Rehabilitacji i Ortopedii na oddziale ortopedycznym posiadającym 110 łóżek. Źródłem danych na temat stosowanych leków była baza danych apteki szpitalnej oraz oddziałowej, w których rejestrowana jest dystrybucja leków na oddziały oraz dalej na oddziale dla pacjentów. Każda ekspedycja leku jest rejestrowana w bazie i opisana przez: identyfikator pacjenta, numer PESEL pacjenta, oddział, lek, dawkę. Do analizy pozyskano dane zanonimizowane, w których szpitalny numer identyfikacyjny został zastąpiony identyfikatorem rekordu oraz 1–6 i 10 cyfrą numeru PESEL. Kryterium włączenia do badania było zastosowanie leków przeciwzakrzepowych (kod ATCB01A) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej lub z innej przyczyny u pacjentów poddanych zabiegom endoplastyki biodra lub kolana lub innym zabiegom ortopedycznym, w tym artroskopii kolana. Nie stosowano kryteriów wykluczenia. Analizie poddano ekspedycje leków zarejestrowane w okresie od 1.01.2012 r. do 31.12.2018 r., tj. od momentu wprowadzenia do obrotu w Polsce nowej generacji leków przeciwzakrzepowych [10].

Do porównania kosztów stosowania poszczególnych leków wykorzystano dane apteki dotyczące liczby opakowań poszczególnych leków przeciwzakrzepowych wydanych na oddział ortopedyczny w analizowanym okresie oraz definiowane dawki dobowe (DDD, ang. *defined daily dose*) [11]. Koszty poszczególnych leków ustalono na podstawie danych dotyczących rzeczywistych cen zakupów odnotowanych w bazie aptecznej na podstawie ceny z obowiązującego w danym roku przetargu.

Wyniki

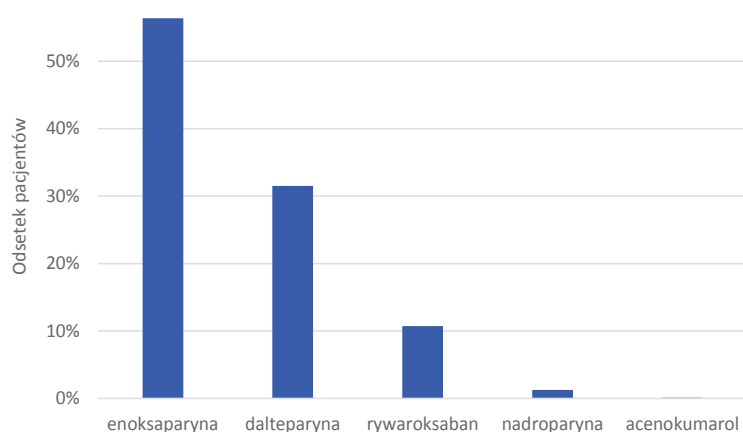
Do badania włączono 5711 pacjentów, w tym 3659 kobiet i 2052 mężczyzn, dla których został odnotowany fakt ekspedycji leku w związku z wykonywanym zabiegiem ortopedycznym. Średnia wieku pacjentów wynosiła 65,6 lat (SD=12,7, zakres 19–96 lat), wartości były podobne w grupie kobiet i mężczyzn: kobiety 67,5 lat (SD=11,8, zakres 20–93 lata), mężczyźni 62,2 lata (SD=13,6, zakres 19–96 lat). Liczbę pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych związanych z ryzykiem ŻCHZZ, zgodnie ze skalą oceny ryzyka wg Capriego [12], przedstawiono na **rycinie 1**.

Na **rycinie 2** przedstawiono częstość stosowania poszczególnych leków przeciwzakrzepowych w całym okresie badania jako odsetek wszystkich



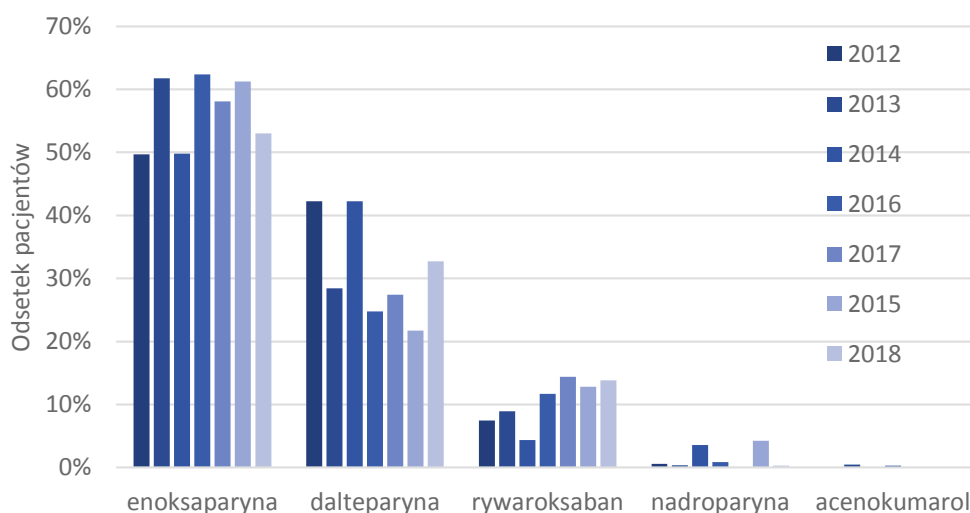
Rycina 1. Charakterystyka populacji wg grup wieku. W nawiasie podano stopień ryzyka wg skali Capriniego [12].

Figure 1. Population characteristics in age groups. Caprini risk score in brackets [12].



Rycina 2. Zużycie poszczególnych leków przeciwzakrzepowych.

Figure 2. Anticoagulants utilisation.



Rycina 3. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwzakrzepowe wg roku.

Figure 3. Distribution of patients on different anticoagulants.

pacjentów z włączonym leczeniem przeciwzakrzepowym.

Heparyny drobnocząsteczkowe były stosowane w następujących dawkach wyrażonych w jednostkach międzynarodowych:

- nadroparyna w dawce 3 800 j.m. i 5 700 j.m. (jeden pacjent w całym okresie badania otrzymał dawkę 7 600 j.m.),
- dalteparyna w dawkach 5 000 j.m. i 7 500 j.m.,
- enoksaparyna w dawkach 4 000 j.m. i 6 000 j.m.

Trend stosowania poszczególnych leków przedstawia poniższy wykres (rycina 3).

Zużycie leków ogółem oceniono również poprzez porównanie liczby podanych w okresie badania DDD każdego leku (rycina 4).

Porównano także częstość stosowania poszczególnych leków przeciwzakrzepowych w całym okresie badania w zależności od płci (rycina 5) i rodzaju zabiegu (rycina 6).

Koszty profilaktyki przeciwzakrzepowej związanej z zabiegami ortopedycznymi z perspektywy szpitala oraz średni czas terapii przedstawiono w tabeli 1.

Omówienie wyników

Wyniki analizy wskazują, że najczęściej pacjentami analizowanego oddziału są kobiety w wieku około 65 lat. Może to być spowodowane znacznie częstszym występowaniem zmian osteoporotycznych u kobiet niż u mężczyzn [13]. Znaczącą część pacjentów stanowią osoby z wysokim dodatkowym ryzykiem ŻCHZZ związanym z wiekiem, u których prawidłowa profilaktyka jest szczególnie istotna.

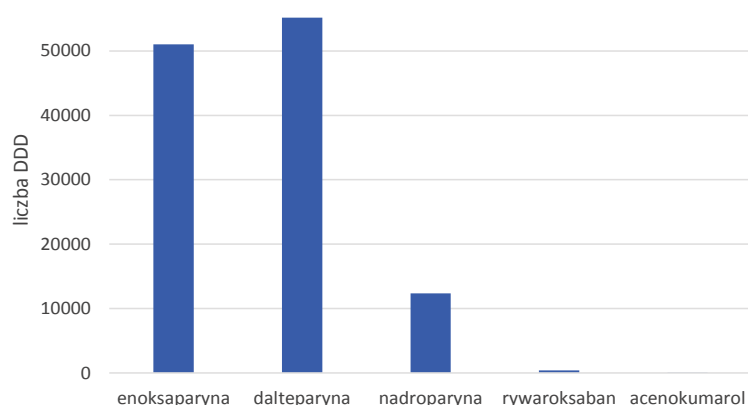
Stosowana profilaktyka przeciwzakrzepowa jest zgodna z aktualnymi zaleceniami. Najczęściej stosowanym na oddziale lekiem zarówno u kobiet, jak

i u mężczyzn jest enoksaparyna. Tendencja ta jest stała w całym okresie badania. Częstość stosowania poszczególnych leków przeciwzakrzepowych jest podobna we wszystkich rodzajach zabiegów wykonywanych na oddziale. Acenokumarol zastosowano jedynie u 7 pacjentów, co prawdopodobnie związane jest z dużym ryzykiem interakcji i działań niepożądanych. Wyniki badania pokazują, że również nowsze doustne leki przeciwzakrzepowe, pomimo ich udowodnionej skuteczności, większego komfortu stosowania i dobrego profilu bezpieczeństwa [14,15] oraz dostępności w receptariuszu szpitalnym, praktycznie nie są stosowane. Rywoksaban w całym okresie badania został podany 72 pacjentom (1,26%).

Ogółem w okresie badania wydatki szpitala związane z profilaktyką przeciwzakrzepową w zabiegach ortopedycznych wynosiły średnio 83 845 zł na rok. Większość kosztów związana jest ze stosowaniem enoksaparyny i dalteparyny (tabela 1). W przeliczeniu na dawkę jednorazowo podawaną pacjentowi najdroższym lekiem jest enoksaparyna. Wyniki analizy sugerują jednak, że pacjenci, którym podawana jest enoksaparyna średnio przebywają na oddziale około 6 dni krócej niż pacjenci stosujący dalteparynę i nadroparynę, przez co jest ona najbardziej ekonomiczną ze stosowanych LMWH (około 57 zł/pacjenta). Wyniki analizy pokazują, że terapia rywoksabaniem ma zbliżony koszt – 51 zł/pacjenta, jednak grupa, u której stosowano taką terapię jest niewielka (72 osoby) w porównaniu z grupą leczoną enoksaparyną (3220 osób) i nie pozwala na jednoznaczную ocenę. Rzetelna analiza efektywności kosztowej stosowanych terapii wymagałaby uwzględnienia m.in. związanej z *compliance* pacjentów częstości powikłań terapii i kosztów ich leczenia w warunkach szpitalnych.

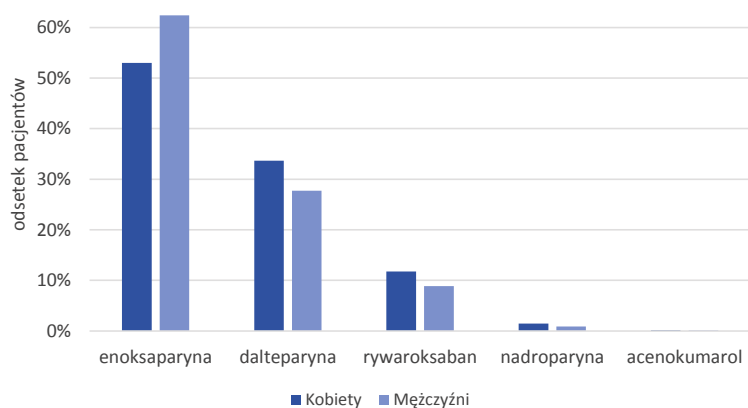
Wnioski

Enoksaparyna jest najczęściej stosowanym lekiem w profilaktyce zakrzepowej prowadzonej w związku z zabiegami ortopedycznymi kolan i biodra. Na wybór leku nie wpływa płeć pacjenta ani rodzaj planowanego zabiegu. Enoksaparyna jest najbardziej ekonomicznym z perspektywy budżetu szpitala lekiem stosowanym na analizowanym



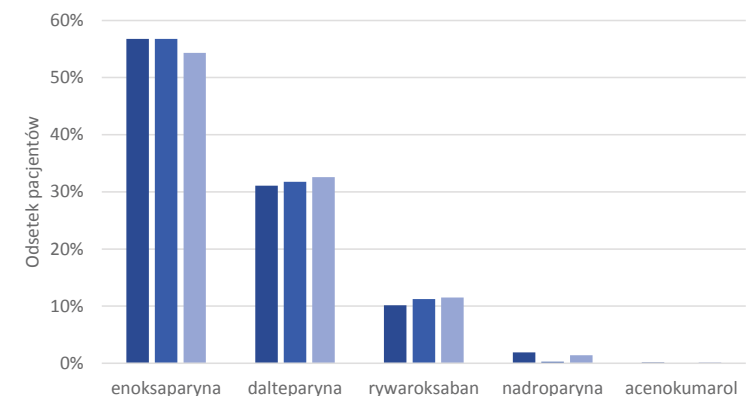
Rycina 4. Liczba podanych DDD leków przeciwzakrzepowych.

Figure 4. Number of administered DDD of anticoagulants.



Rycina 5. Zastosowanie leków przeciwzakrzepowych wg płci pacjenta.

Figure 5. Anticoagulants utilisation by patient sex.



Rycina 6. Zastosowanie leków przeciwzakrzepowych wg zabiegu.

Figure 6. Anticoagulants utilisation by procedure.

Tabela 1. Koszty terapii przeciwzakrzepowej.

Table 1. Anticoagulant prophylaxis costs.

Nazwa leku	Liczba DDD	Koszt całkowity [zł]	Koszt 1 DDD [zł]	Średnio stosowana dawka [DDD]	Średni koszt/pacjent/dawkę	Średni czas terapii [dni]
enoksaparyna	51020	183097,69	3,59	2,40	8,61	6,60
dalteparyna	55180	180341,91	3,27	2,42	7,92	12,65
nadroparyna	12380	52110,60	4,21	1,64	6,90	12,34
rywaroksaban	400	3666,90	9,17	0,50	4,58	11,11
acenokumarol	48	8,45	0,18	0,80	0,14	8,57

oddziale. Wyniki analizy mogą wspomóc planowanie polityki lekowej szpitala i zarządzanie zamówieniami w aptece.

Otrzymano: 2019.05.03 · Zaakceptowano: 2019.05.15

Piśmiennictwo

1. Wilkowska A., Kujawska-Danecka H., Hajduk A.: Ryzyko i profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń psychicznych. Przegląd badań. *Psychiatria Polska* 2018, 52: 421–35.
2. Skonieczna J., Olejniczak D.: Poziom wiedzy na temat żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wśród kobiet. *Borgis – Nowa Medycyna* 2013, 1: 3–6.
3. Casciano J.P., Dotiwala Z., Kemp R., Li C., Cai J., Preblich R.: Economic burden of recurrent venous thromboembolism: analysis from a U.S. hospital perspective. *Am J Health Syst Pharm* 2015, 72: 291–300. doi:10.2146/ajhp140204.
4. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L.: Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med* 2010, 38: S495–501. doi:10.1016/j.amepre.2009.12.017.
5. Tsai J., Grant A.M., Beckman M.G., Grosse S.D., Yusuf H.R., Richardson L.C.: Determinants of venous thromboembolism among hospitalizations of US adults: a multilevel analysis. *PLoS ONE* 2015, 10: e0123842. doi:10.1371/journal.pone.0123842.
6. Tomkowski W., Kuca P., Urbanek T., Chmielewski D., Krasinski Z., Pruszczyk P. et al.: Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Konsensus Polski* 2017. *Acta Angiologica* 2017, 23: 73–113.
7. Spencer F.A., Lessard D., Emery C., Reed G., Goldberg R.J.: Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007, 167: 1471–1475. doi:10.1001/archinte.167.14.1471.
8. Nelson R.E., Grosse S.D., Waitzman N.J., Lin J., DuVall S.L., Patterson O. et al.: Using multiple sources of data for surveillance of postoperative venous thromboembolism among surgical patients treated in Department of Veterans Affairs hospitals, 2005–2010. *Thromb Res* 2015, 135: 636–642. doi:10.1016/j.thromres.2015.01.026.
9. Almegren M.O., Alhedaihy A.A., Alomri A.S., Albawardy N.F., Mesmar R.S., Qahtani M.A.A.: Venous thromboembolism after total knee and hip arthroplasty. *Saudi Med J* 2018, 39: 1096–1101. doi:10.15537/smj.2018.11.23545.
10. Undas A.: Nowe leki przeciwkrzepliwe a zabiegi chirurgiczne. *Medycyna Rodzinna* 2013. <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/artykuly/76154,nowe-leki-przeciwkrzepliwe-a-zabiegi-chirurgiczne.html>.
11. WHO. ATC/DDD Index 2019. www.whooc.no/atcddd.
12. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K., Wakefield T.W., Campbell D.A., Caprini J.A.: A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010, 251: 344–350. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b7fca6.
13. Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych. Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne. Raport osteoporozy – cicha epidemia w Polsce. Kraków 2015.
14. Blin P., Samama C.-M., Sautet A., Benichou J., Lignot-Maleyrans S., Lamarque S. et al.: Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants versus low-molecular weight heparins for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A nationwide database cohort study. *Pharmacol Res* 2019;141:201–7. doi:10.1016/j.phrs.2018.12.018.
15. Shilin J., Liang D., Cheng N.: Comparing the Efficacy, Safety and Cost of the Anticoagulants: Rivaroxaban and Nadroparin in Hip Replacement Surgery. *International Journal of Pharmacology* 2018, 14: 1–8.